

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Osnervan®
5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 5 mg Procyclidin (als Hydrochlorid).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: 174 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, runde, bikonvexe Tabletten mit Bruchkerbe auf der einen Seite und der Prägung KT oberhalb der Bruchkerbe und 05 unterhalb der Bruchkerbe und einer Bruchrille auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Durch Antipsychotika oder ähnlich wirkende Arzneimittel bedingte extrapyramidalmotorische Symptome wie Früh-dyskinesie, Akathisie, Parkinsonoid
- Tremor bei Parkinson-Syndrom

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie mit Osnervan erfolgt in der Regel einschleichend, die Dosis ist abhängig vom therapeutischen Effekt und den Nebenwirkungen.

Dosierung

Bei Erwachsenen wird die Therapie mit 3-mal 2,5 mg Procyclidinhydrochlorid pro Tag begonnen. Die Dosis kann alle 2 bis 3 Tage um 2,5 bis 5 mg/Tag bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis erhöht werden. Die maximale Tagesgesamtdosis beträgt bei medikamentös bedingten Parkinson-Symptomen 10 bis 20 mg Procyclidinhydrochlorid pro Tag und bei der Behandlung des Tremors bei Parkinson-Syndrom 30 mg, in Ausnahmefällen 60 mg Procyclidinhydrochlorid pro Tag. Die Tagesdosis sollte gleichmäßig über den Tag verteilt werden.

Beim medikamentös bedingten Parkinsonismus sollte Osnervan nach 3 bis 4 Monaten abgesetzt und erst dann erneut eingesetzt werden, wenn die früheren Symptome wieder auftreten.

Das Absetzen der Behandlung in periodischen Abständen wird auch für die Patienten empfohlen, die Osnervan über einen längeren Zeitraum als 3 bis 4 Monate benötigen.

Kinder und Jugendliche

Da die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht wurde, sollte Osnervan in dieser Altersgruppe nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt. Der Einsatz von Osnervan bei Kin-

dern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen ist kontraindiziert.

Ältere Patienten

Ältere Patienten können empfindlicher gegenüber der anticholinergischen Wirkung von Osnervan sein als jüngere Erwachsene, und eine Dosisreduktion kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Art und Dauer der Anwendung

Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass die mittlere Plasmaeliminationshalbwertszeit von Osnervan für eine zweimal tägliche, orale Anwendung ausreichend ist, sollte diese Verabreichungsart bequemer sein.

Die Einnahme mit den Mahlzeiten kann die Verträglichkeit verbessern.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- beginnende oder bestehende Demenzerkrankung
- unbehandeltes Engwinkelglaukom
- mechanische Stenosen im Bereich des Gastrointestinaltrakts
- Megakolon
- Darmatonie
- Intoxikationen mit Alkohol, Schlafmitteln, trizyklischen Antidepressiva, Antikonvulsiva, Antihistaminika und Tranquilizern

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Prostatahypertrophie, obstruktiven Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen, die zu bedrohlichen Tachykardien führen können, sowie bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder einer Prädisposition für ein Engwinkelglaukom soll der therapeutische Nutzen gegen das mögliche Risiko abgewogen werden.

Es liegen keine Informationen zur Anwendung von Osnervan bei Patienten mit einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung vor. Da der arzneilich wirksame Bestandteil Procyclidin in der Leber metabolisiert und mit dem Urin ausgeschieden wird, sollte Osnervan bei Patienten mit einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung mit Vorsicht eingesetzt werden.

Eine rasche Dosissteigerung sowie ein abruptes Absetzen sollten möglichst vermieden werden.

Die Verabreichung von Procyclidin zur Behandlung extrapyramidaler Nebenwirkungen von Neuroleptika kann gelegentlich bei Patienten mit psychischen Erkrankungen eine psychotische Episode auslösen.

Ältere Patienten können insbesondere bei hohen Dosen von Anticholinergika empfindlicher auf die unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit dieser Therapie reagieren (siehe Abschnitt 4.8). Vor allem ältere Patienten können für Störungen des zentralen Nervensystems wie Verwirrtheit, Einschränkung der kognitiven Funktionen und des Gedächtnisses, Desorientierung

und Halluzinationen besonders anfällig sein. Diese Wirkungen sind bei Dosisreduktion oder nach Absetzen der anticholinergischen Therapie im Allgemeinen reversibel. Zentral wirksame Anticholinergika wie Procyclidin können – entsprechend tierexperimentellen Untersuchungsergebnissen – eventuell zu einer erhöhten zerebralen Anfallsbereitschaft führen. Dies ist bei entsprechender Disposition zu beachten.

Osnervan hat wie auch andere Anticholinergika ein Missbrauchspotenzial. Obwohl Fälle von Missbrauch selten sind, sollten Ärzte mit der Verschreibung von Osnervan bei Patienten vorsichtig sein, deren Symptome möglicherweise nur vorgetäuscht sind.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Osnervan nicht einnehmen.

Osnervan enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Kombination mit Monoaminoxidasehemmern oder anderen anticholinerg wirkenden Arzneimitteln, wie trizyklischen Antidepressiva, Phenothiazinen, Amantadin, Memantin, Antihistaminika, Antiparkinson-Mitteln und Spasmolytika kann zu einer Verstärkung der zentralen und peripheren Nebenwirkungen führen.

Unter einer Kombinationsbehandlung mit Phenothiazin und Anticholinergika haben hohe Umgebungstemperaturen und Luftfeuchtigkeit in seltenen Fällen zu Hyperpyrexie geführt.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Chinidin kann es zur Verstärkung der anticholinergen (insbesondere AV-Überleitung) Wirkung kommen.

Die tägliche Einnahme von Paroxetin erhöht signifikant die Konzentration von Procyclidin im Blutplasma. Wenn anticholinerge Wirkungen beobachtet werden, sollte die Osnervan-Dosis reduziert werden.

Anticholinergika wie Osnervan können möglicherweise die Wirkung von Levodopa durch eine Beschleunigung der Magenentleerung und der Verdauung senken. Levodopa und die gleichzeitige Gabe von Osnervan können Dyskinesien verstärken.

Die gleichzeitige Gabe von Osnervan und bestimmten Neuroleptika zur Behandlung extrapyramidaler Symptome war mit einer Reduzierung der Plasmakonzentration des Neuroleptikums verbunden. Ein klinischer Effekt aufgrund der Senkung der Plasmakonzentration ist jedoch unwahrscheinlich. Durch Neuroleptika ausgelöste tardive Dyskinesien und andere Neuroleptika-bedingte Nebenwirkungen können durch Osnervan verstärkt werden oder die Schwelle, bei der diese Symptome auftreten, kann bei prädisponierten Patienten erniedrigt werden. Bei diesen Patienten sollte eine Anpassung der neuroleptischen Therapie oder eine Reduzierung der anticholinergen Behandlung

in Betracht gezogen werden. Gelegentlich sind Parkinson-Symptome bei bestehenden Spätdyskinesien so gravierend, dass eine anticholinerge Therapie notwendig bleibt.

Anticholinergika wie Osnervan können möglicherweise die Resorption von Ketoconazol reduzieren.

Cholinerg wirkende Arzneimittel wie Tacrin können die Wirkung von Osnervan herabsetzen.

Die Wirkung von Metoclopramid, Domperidon, Cisaprid und wirkungsanalogen Verbindungen auf den Gastrointestinaltrakt wird durch Anticholinergika wie Procyclidin abgeschwächt.

Als zentral wirkendes Arzneimittel kann Procyclidin den Effekt von Alkohol verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Adäquate Daten über die Anwendung bei Schwangeren liegen nicht vor. Tierstudien sind nicht ausreichend, um die Sicherheit der Anwendung von Procyclidin während der Schwangerschaft zu belegen (siehe Abschnitt 5.3). Obwohl die extensive klinische Anwendung von Osnervan bisher keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung des normalen Schwangerschaftsverlaufes ergeben hat, sollte Osnervan nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt die potenziellen Risiken für den sich entwickelnden Fötus.

Stillzeit

Anticholinergika hemmen die Laktation. Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff von Osnervan in die Muttermilch übergeht. Osnervan soll daher während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Siehe Abschnitt 5.3

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zentralnervöse und periphere Nebenwirkungen, wie z. B. verschwommenes Sehen, Schwindel, Verwirrtheit und Desorientierung, können – insbesondere in Kombination mit anderen zentral wirksamen Medikamenten, Anticholinergika oder Alkohol – zu einer Verminderung der Fahrtüchtigkeit und der Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, führen. Patienten mit entsprechenden Symptomen sollten nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen treten besonders zu Beginn der Behandlung und bei zu rascher Dosissteigerung auf. Außer beim Auftreten vitaler Komplikationen ist abruptes Absetzen wegen der Gefahr überschießender Gegenregulationen zu vermeiden.

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Organsystemen und Häufigkeit eingeteilt. Die Häufigkeit wurde anhand von Literaturdaten ermittelt und wie folgt definiert:

sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe untenstehende Tabelle.

Obwohl Fälle von Missbrauch selten sind, sollte man mit der Verschreibung von Osnervan aufgrund des wie bei anderen Anticholinergika vorhandenen Missbrauchspotenzials vorsichtig sein bei Patienten, die möglicherweise Symptome vortäuschen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Toxische Dosen führen zu stimulierenden Wirkungen, wie gerötetem Gesicht, Erregung, Verwirrtheit und schwerer Schlaflosigkeit, die bis zu 24 Stunden und mehr andauern kann. Es können visuelle oder akustische Halluzinationen auftreten. Die meisten Patienten sind euphorisch, in einigen Fällen jedoch ängstlich und aggressiv. Die Desorientiertheit kann 1 bis 4 Tage an-

dauern und endet dann in einem Erholungsschlaf. Außerdem treten trockene Haut, Fieber, Pupillenerweiterung mit fehlender Lichtreaktion, Tachykardie, Arrhythmie und Tachypnoe auf, gelegentlich auch Bewusstseinsstrübung, Koma mit klonischen Zuckungen, Hyperreflexie und positiver Babinski-Reflex. Es besteht die Gefahr des Atem- und Herzstillstandes.

Behandlung

Wenn die orale Intoxikation nicht länger als 1 bis 2 Stunden (unter Berücksichtigung der Wirkung von Osnervan auf die Magenmotilität unter Umständen auch länger) zurückliegt, sollte Aktivkohle angewendet werden, um die Resorption von Procyclidin zu verringern.

Die Weiterbehandlung sollte gemäß den klinischen Erfordernissen oder, falls vorhanden, entsprechend den Empfehlungen der nationalen Giftzentrale erfolgen.

Bei vital bedrohlichen Intoxikationen kann als Acetylcholinesterasehemmer das liquorgängige Physostigmin eingesetzt werden. Herz-, Kreislauf- und Atemfunktion sind gegebenenfalls zu unterstützen, ferner kommt das Anlegen eines Blasenkatheters sowie im Bedarfsfall Wärmeabfuhr (Kühlung) in Betracht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anticholinergikum, ATC-Code: N04AA04

Wirkmechanismus

Procyclidin ist ein synthetisches Anticholinergikum. Es blockiert die erregenden Effekte von Acetylcholin an den muskarinischen Rezeptoren.

Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Agitiertheit, Angst, Nervosität, Verwirrtheit, Desorientierung, Halluzinationen
	Selten	Psychotische Erkrankung
Erkrankungen des Nervensystems¹	Gelegentlich	Schwindel, Gedächtnisstörungen, beeinträchtigte Wahrnehmung
	Nicht bekannt	Ermüdung, Schläfrigkeit
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen, Akkomodationsstörungen
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Erhöhte Herzfrequenz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Mundtrockenheit, Obstipation
	Gelegentlich	Übelkeit, Erbrechen, Gingivitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Hautausschlag
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Harnverhalt

Die beschriebenen Nebenwirkungen entsprechen denjenigen anderer anticholinergischer Mittel und treten abhängig von Dosis und individueller Empfindlichkeit auf; sie sind bei Dosisreduktion oder nach Absetzen im Allgemeinen reversibel. Insbesondere ältere Patienten können in Bezug auf zentralnervöse Nebenwirkungen (siehe oben) empfindlicher reagieren.

1. Vornehmlich bei höheren Dosen können bei älteren Menschen und Patienten mit demenziellem Syndrom Unruhe sowie selten paranoid-halluzinatorische Symptome auftreten. In seltenen Fällen sind Verwirrheitszustände oder das Auslösen einer psychotischen Episode auch bei jüngeren Patienten und bei Patienten unter neuroleptischer Medikation beobachtet worden. In Einzelfällen sind eine Erhöhung der im EEG feststellbaren Krampfbereitschaft und auch Krampfanfälle beschrieben worden, des weiteren Missbrauch durch Patienten mit endogenen Psychosen, durch Drogenabhängige und durch Jugendliche.

Das idiopathische Parkinson-Syndrom wird als das Ergebnis einer Degeneration von Nervenzellen in der Substantia nigra angesehen. Die Axone der dopaminergen Nervenzellen der Substantia nigra ragen in das Corpus striatum und hemmen dort ansässige Zellen. Neuroleptika führen durch Blockierung der dortigen Dopaminrezeptoren zu einem dem Parkinson-Syndrom ähnlichen klinischen Bild. Die Zellkörper im Corpus striatum sind auch cholinerg innerviert, und werden dadurch stimuliert.

Eine Besserung des Parkinson-Syndroms kann entweder durch eine Verstärkung des dopaminergen Systems oder durch eine Blockierung der cholinergen Erregung mit Anticholinergika erreicht werden. Letzterer ist der zentrale Wirkmechanismus von Procyclidin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe von 10 mg Procyclidinhydrochlorid an 6 Probanden (22 bis 48 Jahre, 57 bis 114 kg Körpergewicht, 3 Frauen und 3 Männer) erfolgte die Resorption nach einer mittleren Lag-Time von $16,9 \pm 7$ min. Die maximale Plasmakonzentration von $116 \pm 39,2$ ng/ml (Mittelwert) wurde nach $1,1 \pm 0,4$ Stunden (Mittelwert von 5 Probanden, da t_{max} für den sechsten Probanden bei 8 Stunden lag) erreicht. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation betrug im Mittel 75,2% (52% bis 97%).

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen wurde mit $1,0$ l/kg $\pm 0,30$ ermittelt.

Biotransformation

Die relativ geringe Clearance von 68 ml/min weist auf eine überwiegend metabolische Umwandlung und einen geringen First-Pass-Effekt hin. Im Urin wird nur wenig unverändertes Procyclidin gefunden.

Es liegen keine Informationen über den metabolischen Verbleib von Procyclidin vor. Es wird allerdings nur sehr wenig unverändertes Procyclidin ausgeschieden. Nach oraler Gabe wird ungefähr ein Fünftel der Dosis in der Leber metabolisiert, vor allem über Cytochrom P450, und anschließend an Glucuronsäure konjugiert. Dieses Konjugat wurde im Urin gefunden.

Elimination

Die mittlere terminale Plasmahalbwertszeit betrug nach oraler Gabe $12,6 \pm 4,8$ Stunden, die mittlere Plasma-Clearance betrug $67,5 \pm 27,5$ ml/min.

Weitere Untersuchungen zur Biotransformation, zur Ausscheidung der Substanz und über therapeutische Plasmakonzentrationen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die präklinischen Daten aus konventionellen Studien zur akuten Toxizität von Procyclidin zeigen kein spezifisches Risiko für den Menschen.

Subchronische/Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen und subchronischen Toxizität von Procyclidin zeig-

ten keine mit der Behandlung in Verbindung stehenden Effekte in den untersuchten Spezies mit Ausnahme von verringerten Wachstumsraten und Appetitverlust bei Ratten im Hochdosisbereich.

Fertilität

Procyclidin beeinträchtigte nicht die Fertilität und führte nicht zu fötalen Missbildungen bei Ratten. Es wurden keine Untersuchungen zur Wirkung von Procyclidin auf die embryofötale Entwicklung beim Kaninchen durchgeführt.

Mutagenität und Kanzerogenität

Procyclidinhydrochlorid war in einem bakteriellen Mutationstest, mit oder ohne metabolische Aktivierung (S9), und im Maus-Lymphom-Test, mit oder ohne metabolische Aktivierung (S9), nicht genotoxisch.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Natriumstärkeglycolat Typ A
Povidon K30
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Glasflasche (Typ III) mit Schnappverschluss aus Polyethylen, die 100 Tabletten enthält

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

6101712.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. Januar 2005

10. STAND DER INFORMATION

August 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt